Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Rostock
Direktor: Professor Dr. Hans Curschmann.

Untersuchungen über den Einfluß von Schlafmitteln auf die Diurese

Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Karl Heinz Hinneberg

Jena 1934

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G. m. b. H., Jena

Referent: Professor Dr. Hans Curschmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Obwohl sich schon viele Autoren mit dem Thema Schlafmittel und Diurese beschäftigt haben, scheinen uns die verschiedenen und zum Teil sich widersprechenden Ergebnisse und Erklärungen der Befunde eine erneute Nachprüfung zu rechtfertigen. Dabei sei vorausgeschickt, daß diese Frage zum größeren Teil in Tierversuchen und zum geringeren am Menschen untersucht wurde. Ob und inwieweit sich schon aus diesen Versuchsbedingungen Abweichungen und Widersprüche der Befunde erklären lassen, sei jetzt nicht erörtert.

Im folgenden sei eine Übersicht über die veröffentlichte Literatur gegeben.

Glans gab Herzkranken Chloralhydrat und sah danach eine beträchtliche Harnvermehrung. In seiner Kasuistik ist diese Steigerung in vier von zehn Fällen einwandfrei nachweisbar. Bei den übrigen Fällen sind die Urinmengen nicht genügend registriert. Er teilt beispielsweise eine Vermehrung der Harnmenge von 600 bis 700 g trotz Digitalisdiuretin auf 10—14—1600 g nach Chloralhydrat mit. *v. Schröder* fand bei Versuchen an Kaninchen einen zweifellos diuretischen Effekt des Paraldehyd. Auch Urethan und Chloralhydrat kam in seinen Versuchen eine diuretische Wirkung zu. Bei der Kombination des Koffeins mit Paraldehyd sah er eine verstärkte Harnflut trotz vorher schon gesteigerter Koffeindiurese. Er führt diese Erscheinung auf eine Hemmung der zentralen, dem Koffein eigenen Vasokonstriktion durch Paraldehyd zurück, wodurch die peripher sekretorische Leistung stärker durchbricht. *H. Meyer* hält jedoch auch noch eine speziell narkotische, d. h. reflexschwächende Wirkung für bedeutungsvoll. *Molitor* und *Pick* lehnen allerdings auf Grund ihrer später zu erwähnenden Versuche die Erklärung, es könne die Paraldehydwirkung die Aufhebung einer zentralen Vasokonstriktion bedeuten, ab. Auch *Kleist* sucht die Steigerung der Urinabsonderung, die er bei Versuchen mit Veronal fand, durch eine bessere Durchblutung der Nieren zu erklären, da er am isolierten Organ nach Durchspülung mit einer Veronallösung eine Erweiterung der Nierengefäße sah.

Volhard schreibt dem Tonusnachlaß der kleinen Nierengefäße und der hierdurch hervorgerufenen besseren Nierendurchblutung eine größere Bedeutung für die Diurese zu, ein Verhalten, das am Gesamtkreislauf nicht zum Ausdruck zu kommen braucht. Die An-

schauung *Volhards* deckt sich mit den obenerwähnten Erklärungsversuchen *v. Schröders* und *Kleists,* die ja die durch Schlafmittel hervorgerufene Urinvermehrung ebenfalls auf eine bessere Nierendurchblutung zurückführen.

M. R. Bonsmann kam bei Versuchen an Hunden, denen er 200 ccm Wasser mit verschiedenen Schlafmitteln mittels Duodenalsonde gab, zu dem Ergebnis, daß die corticalen Schlafmittel keine ausgesprochene Hemmung der Diurese zeigten, wenn sie nicht in Dosen gereicht wurden, die tiefen Schlaf erzeugten. Anders verhielten sich die Hirnstammittel. Diese hemmten die Diurese; Luminal schon in Mengen, die noch keinen Schlaf hervorriefen. *v. Hueber* beschreibt den Fall eines Epileptikers, der im Verlauf eines Monats 15,0 g Luminal erhielt; darauf trat Anurie ein und zehn Tage später an einer reaktivierten Lungentbc der Exitus. Bestätigt wurde die Erscheinung der verminderten Harnproduktion nach Luminal auch von *Buschke.* Er sah bei Kaninchenversuchen unter Luminal eine Hemmung der Diurese. In einigen Fällen jedoch blieb sie aus. Paraldehyd und Chloralhydrat zeigten dagegen eine vermehrte Urinausscheidung.

Ginsberg dagegen gibt bei Wasserversuchen mit Hunden, die eine permanente Blasenfistel erhielten, eine auf ein Minimum herabgesetzte Diurese nach Äther, Chloralhydrat und Morphium an. Die Senkung nach Chloralhydratnarkose hält 1½ Stunde an und steigt dann wieder auf normale Werte an. Bemerkt sei, daß diese Hypnotika beziehungsweise Narkotika in sehr großen Dosen gegeben wurden. *Ginsberg* bestätigt also die oben angegebenen Ergebnisse *Bonsmanns.*

Auch *E. Z. Epstein* fand eine Diuresehemmung nach Luminal. In seinen Versuchen setzte das Luminal deutlich die durch Thyroxin vermehrte Harnmenge herab. Auch Veronal erzeugte eine Hemmung der Thyroxindiurese, obwohl Veronal allein gegeben in 5 von 6 Fällen als gutes Diuretikum gewirkt hatte. Die Harnverminderung trat aber nur bei gleichzeitiger Darreichung von Veronal und Thyroxin ein. Wurde dagegen Veronal eine Stunde vor dem Versuch injiziert, war der diuretische Einfluß des Thyroxins nur noch wenig herabgesetzt. Wurde Thyroxin eine halbe Stunde vor der Veronalinjektion gegeben, so vermochte das letztere keinen Einfluß mehr auszuüben.

E. Frey konnte nachweisen, daß Morphin und andere Narkotika die Wasserdiurese behindern. Ihm war bei früheren Tierversuchen aufgefallen, daß in der Narkose die Eingießung von Wasser in den Magen nicht von vermehrter Harnausscheidung gefolgt war, während sonst eine prompte Diuresesteigerung einsetzte. Nach An-

legung einer Blasen- oder Ureterenkanüle registrierte er alle fünf Minuten die ausgeschiedenen Harnmengen und sah ein Ausbleiben verstärkter Diurese, trotzdem durch Eingabe größerer Mengen Wasser in den Magen eine vermehrte Harnabsonderung herbeizuführen versucht wurde. *E. Frey* nimmt an, daß die Narkose auf die Niere selbst lähmend wirkt, also die Diurese renal bedingt ist.

Auch *Kugel* bekam mit den meisten Schlafmitteln, so auch mit Veronal und im tiefen Chloralhydratschlaf, im Kaninchenversuch eine vermehrte Diurese. Luminal und der leichte Chloralhydratschlaf hemmte dagegen die Wasserausscheidung. Er versucht die gegenteiligen Versuchsergebnisse anderer Autoren teils durch die nicht lange genug überwachte und untersuchte Diurese zu erklären. Zum Beispiel beobachtete *E. Frey* die Harnausscheidung nur in den ersten Stunden nach der Darreichung des Narkotikums, während *A. R. Fee,* der auch eine Diuresehemmung fand, erst 3 bis 4½ Stunden nach Beginn der Narkose 300 ccm Wasser den Hunden im Verlauf von 50 Minuten ins Duodenum eingoß. Weitere Diuresevversuche stellte *Kugel* mit Veronal und Pituitrin an. In allen Versuchen, in denen gleichzeitig 50 ccm Wasser gegeben wurde, blieb die Harnausscheidung entweder normal oder war deutlich vermehrt. Nur in einem von 8 Fällen trat eine deutliche Verminderung der Harnmenge in 4 Stunden ein. Versuche mit Luminal und Veronal ergaben, daß Luminal allein in allen Fällen die Urinproduktion herabsetzte. Bei denselben Tieren trat nach Eingabe von Veronal eine Steigerung ein. Bei gleichzeitiger Einverleibung von Veronal und Luminal zeigte sich wiederum eine vermehrte Harnabsonderung, daß also die sonst durch das Luminal auftretende Hemmung aufgehoben war. Diese Versuche, so meint *Kugel,* beweisen wiederum, daß die verschiedenen Schlafmittel und Narkotika nicht einheitlich die Diurese beeinflussen, sondern nach verschiedenen Angriffspunkten, sei es im Gehirn, extrarenal oder renal die Wasserausscheidung hemmen oder fördern. Ganz besonders hebt er die unterschiedliche Beeinflussung durch die beiden Barbitursäurederivate Veronal und Luminal hervor.

Eine Hemmung der Wasserausscheidung auch nach Veronal sahen *W. Frey* und *Kumpieß.* Sie führen den Fall eines 15jährigen Knaben an, der an Diabetes insipidus litt. Bei ihm sahen sie eine Verminderung der Harnmenge ohne Zunahme der Konzentration nach Veronal und Trional. Auch an gesunden Menschen konnten sie auf Zufuhr von Veronal und Trional eine Verminderung der Urinmenge feststellen.

Keinen Einfluß von Veronal und Luminal auf die Harnmenge sah *R. Hopmann.* Im Morphium- bzw. Chloralhydratschlaf sah er

aber bei 70 Erkrankungen des Kreislaufs in etwa einem Drittel eine stoßartige Steigerung der Diurese. Allerdings war dieser Effekt von einem gewissen Grad der Digitalisierung abhängig. Die stoßartige Steigerung ist aber auch an den Schlafzustand und die Nacht gebunden, ähnlich wie die spontane Nykturie vieler Kreislaufkranker. Dies ergab sich aus Kontrollversuchen, die am Tage vorgenommen wurden.

C. Bahn, Iserbeck und *Lindemann* konnten eine Diuresesteigerung nach Morphiuminjektionen nicht bestätigen, sondern fanden eine in einigen Fällen sehr beträchtliche Verminderung. Der Möglichkeit eines die Urinabsonderung behinderten Blasenverschlusses begegneten sie durch Katheterisieren. Zu der Frage, ob diese Hemmung renal oder extrarenal bedingt sei, nahmen *Bahn* und seine Mitarbeiter keine Stellung.

Hopmann benutzt zur Erklärung seiner Ergebnisse die von *Molitor* und *Pick* gefundene Tatsache, daß es zentralhemmende und enthemmende Faktoren für die Urinproduktion gibt. Nach Ansicht der beiden Autoren wird der gesamte Wasserhaushalt durch ein Zentrum reguliert, das in den Bereich der übrigen vegetativen Zentren in das Zwischenhirn zu verlegen ist. Seine Aufgabe ist die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts im Wasserhaushalt. Dieses Zentrum steht unter dem Einfluß, und zwar einem hemmenden des Großhirns. Entfällt dieser dämpfende Einfluß beispielsweise durch Narkotisierung des Großhirns, so wird das Wasserzentrum übererregt und es kommt zu einer Steigerung der Diurese. Nach ihren Angriffspunkten unterscheiden sie Großhirn- und Stammhirnhypnotika. Zu den ersteren sind Alkohol, Amylenhydrat, Chloralose, Chloralhydrat, Paraldehyd, Bromsalze und Morphium zu rechnen, zu den letzteren dagegen Veronal, Luminal, Chloreton, Valeriana und die Magnesiumsalze. In Tierversuchen fanden die genannten Autoren, daß Luminalmengen, welche in keiner Weise das motorische Verhalten der Tiere beeinflußten, die Diurese herabsetzten. In weiteren Versuchen sahen sie, daß Hirnstammmittel wie Chloreton mitunter auch Luminal die zentralregulierte Wasserabgabe aus den Geweben so sehr bremsen können, daß auch kräftige Diuretika, wie Koffein, die Diurese nicht erzwingen können. Chloralhydrat andererseits fördert in kleinen Mengen, welche nur das Großhirn betäuben, die Koffeindiurese, da dann die hemmenden Impulse, die vom Großhirn auf das Wasserzentrum wirken, aufgehoben werden, während größere Mengen, die schon das Mittelhirn lähmen, zu einer Diuresehemmung führen. Eine Bestätigung ihrer Theorien finden *Molitor* und *Pick* in den Versuchen *E.* und *I. Keesers*. Diese konnten an getöteten Tieren, denen man vorher Morphium, Vero-

nal oder Luminal gegeben hatte, Morphium im Zwischenhirn und Großhirn, nie im Mittelhirn, Pons, Medulla oder Kleinhirn nachweisen. Die Barbitursäurederivate fanden sie dagegen stets im Corpus striatum und Thalamus, während Großhirnhemisphären, Kleinhirn und Medulla immer frei von ihnen waren.

Die Lokalisation des Wasserzentrums auch anatomisch gelang *Mehes* und *Molitor*. Sie versuchten an Kaninchen und Hunden durch Einstich eines Elektrokauters in die Regio hypothalamica die Stelle isoliert zu schädigen, die maßgebenden Einfluß auf den Ablauf des gesamten Wasserwechsels besitzen soll. Daß ihnen dies tatsächlich gelang, kam darin zum Ausdruck, daß sich bei diesen Tieren eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnmenge im Wasserversuch fand, ferner ein Unvermögen von Hypophysenextrakten, die Diurese zu hemmen, und ein solches von Koffein, die Diurese zu steigern.

Klinisch konnten *Hoff* und *Werner* diese Tatsache bestätigen. Es fand sich nämlich, daß bei Patienten mit anatomischen Läsionen des linken Corpus subthalamicum die Pituitrinwirkung auf die Diurese fehlte.

Die eindeutigen Ergebnisse, die *C. Bahn* und seine Mitarbeiter für die Einwirkung des Morphins auf die Diurese in ihren Untersuchungen am Menschen in der Rostocker Medizinischen Klinik fanden, gaben Veranlassung, die Frage der Diuresebeeinflussung auf die Großhirn- und Stammhirnhypnotika auszudehnen. Und zwar ergibt sich bereits aus der Literaturdurchsicht die Notwendigkeit, diese Frage am Menschen zu bearbeiten, an dem bisher nur unzureichende Untersuchungen vorlagen. Es wurde im folgenden nach derselben Versuchsanordnung vorgegangen, die sich bei der ersten Frage der Morphineinwirkung bewährt hatte.

Aus der Gruppe der Großhirnhypnotika wurde das Chloralhydrat ausgewählt, während für die Stammhirnhypnotika uns besonders die gebräuchlichsten, nämlich Veronal und Luminal, in Frage zu kommen schienen; zumal sich bei Untersuchungen obengenannter Autoren eine zum Teil entgegengesetzte Einwirkung der beiden Barbitursäurederivate auf die Diurese fand.

Die Wasserausscheidung wurde in unseren Fällen mittels des Volhardschen Wasserversuches mit 1500 ccm Wasser oder dünnem Tee gemessen. Es wurde im übrigen nach folgendem Schema vorgegangen: Nach Einleitung eines Leerversuchs, der wie alle Versuche über 12 Stunden ging und bei dem wir wie auch an den übrigen Tagen Bettruhe halten ließen, damit nicht möglicherweise Wasserverluste durch Schweißsekretion die Ergebnisse verfälschten, trat eine eintägige Pause ein. Sodann bekamen die Versuchspersonen frühmorgens 2 Stunden vor Beginn des Wasserversuchs

entweder 0,5 g Veronal oder 0,2 g Luminal per os. Nach einer weiteren Pause von 1 bis 2 Tagen wurden dann ebenfalls 2 Stunden vor Beginn des Versuchs 2,0 g Chloralhydrat in Milchkaffee gereicht. Diese Art der Darreichung wurde nur in einem von ca. 40 Fällen schlecht vertragen. In allen anderen Fällen bot die perorale Chloralhydrateinnahme keinerlei Schwierigkeiten. Die Pause von 1 bis 2 Tagen zwischen den Versuchen wurde eingelegt, um alle etwaigen Einwirkungen des Luminals oder Veronals auf den folgenden Versuch auszuschalten. Dabei sei betont, daß, falls man eine zentrale Einwirkung der Hypnotika auf die Diurese annimmt, man auf diese Pause verzichten könnte, da nach den Untersuchungen von *Ehrismann* die Barbitursäurederivate nur 8 bis 10 Stunden im Gehirn verweilen. Wir wollten aber von vornherein alle Möglichkeiten ausschalten, die uns das Bild verfälschen könnten.

Im folgenden seien unsere Ergebnisse mit Veronal angegeben. Wir untersuchten zunächst 12 Individuen mit normalem Wasserstoffwechsel, insbesondere ohne Herz- und Nierenleiden.

1. H. Sch. 60 Jahre. Abgeklungene Grippe.

1. Normal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	74	1020
7	42	1020
7½	101	1011
8	175	1004
8½	145	1002
9	182	1004
9½	192	1003
10	182	1005
	1114	
12	182	1008
14	240	1008
16	198	1012
18	120	1018
	740	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1854 ccm
Überschuß: 354 ccm

2. 0,5 g Veronal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	85	1021
7	50	1020
7½	135	1002
8	75	1007
8½	140	1002
9	155	1004
9½	40	1009
10	30	1918
	710	
12	195	1019
14	75	1018
16	70	1022
18	70	1023
	410	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1120 ccm
Retention: 380 ccm

2. M. W. 39 Jahre. Ischias.

1. Normal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
$6^1/_2$	145	1005
7	165	1006
$7^1/_2$	140	1003
8	272	1001
$8^1/_2$	202	1002
9	54	1009
$9^1/_2$	50	1008
10	118	1009
	1146	
12	96	1022
14	88	1023
16	80	1025
18	48	1027
	312	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1458 ccm
Retention: 42 ccm

2. 0,5 g Veronal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
$6^1/_2$	210	1023
7	145	1009
$7^1/_2$	50	1013
8	132	1002
$8^1/_2$	62	1010
9	54	1013
$9^1/_2$	84	1007
10	210	1012
	847	
12	200	1011
14	204	1020
16	52	1022
18	82	1022
	538	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1385 ccm
Retention: 115 ccm

3. E. F. 53 Jahre. Ischias.

1. Normal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
$6^1/_2$	82	1025
7	50	1015
$7^1/_2$	100	1007
8	142	1001
$8^1/_2$	190	1001
9	222	1001
$9^1/_2$	188	1002
10	66	1005
	1040	
12	164	1010
14	74	1011
16	118	1015
18	66	1019
	422	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1462 ccm
Retention: 38 ccm

2. 0,5 g Veronal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
$6^1/_2$	120	1020
7	56	1007
$7^1/_2$	70	1002
8	140	1001
$8^1/_2$	198	1001
9	204	1001
$9^1/_2$	—	—
10	56	1011
	844	
12	122	1017
14	48	1021
16	54	1023
18	46	1023
	270	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1114 ccm
Retention: 386 ccm

Wir fanden also in diesen 3 Fällen eine eindeutige Hemmung der Diurese durch Veronal. Für weitere 9 Fälle sei die Abweichung prozentual gesondert nach 4 und 12 Stunden zum Leerversuch angegeben. Dabei sei betont, daß man von einer Steigerung in keinem Falle sprechen kann, andererseits ist die Hemmung auch nicht in allen Fällen sehr ausgesprochen.

4. Abweichungen in Prozenten der Versuche mit Veronal an gesunden Personen gegenüber den Leerversuchen:

Name	nach 4 Std.	nach 12 Std.
B. H. 22 Jahre	+ 4,3 %	— 2,2 %
O. F. 21 „	— 8,2 %	— 25,2 %
F. P. 56 „	— 20,4 %	— 23,7 %
M. W. 34 „	+ 1,1 %	— 4,5 %
W. H. 19 „	— 24,8 %	— 20,9 %
K. S. 27 „	— 16,9 %	— 8,8 %
K. V. 46 „	— 12,3 %	— 10,1 %
F. K. 42 „	— 39,4 %	— 33,4 %
K. B. 31 „	+ 1,3 %	— 9,4 %

Versuche an 3 ödemfreien Herzkranken mit Veronal ergaben ebenfalls eine verminderte Harnausscheidung. Ein Fall sei angegeben:

5. K. H. G. 19 Jahre. Endocarditis. (Früher öfter Ödeme an beiden Beinen, zur Zeit ödemfrei.)

1. Normal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	122	1006
7	90	1004
7½	315	1001
8	200	1001
8½	325	1002
9	98	1010
9½	295	1003
10	90	1020
	1495	

2. 0,5 g Veronal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	—	—
7	144	1010
7½	255	1001
8	295	1001
8½	120	1006
9	70	1012
9½	—	—
10	72	1021
	956	

Zeit	Menge	Sp. Gw.
12	136	1020
14	112	1024
16	60	1030
28	26	1035
	334	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1829 ccm
Überschuß: 329 ccm

Zeit	Menge	Sp. Gw.
12	62	1025
14	46	1030
16	46	1032
18	20	1033
	174	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1130 ccm
Retention: 370 ccm

Die Resultate der beiden anderen Herzkranken seien wiederum prozentual zum Leerversuch dargestellt:

6.

Name	nach 4 Std.	nach 12 Std.
Frau F. M. 55 Jahre, Angina pectoris . .	— 27,0 %	— 22,0 %
G. R. 57 Jahre, Myodegeneratio cordis . .	— 38,7 %	— 34,4 %

Bei zwei Nierenkranken, bei denen sich ebenfalls keine Ödeme zeigten, ergab sich nach Veronal in einem Fall einer Glomerulo-Nephritis eine beträchtliche Verminderung, während der andere Fall einer Restalbuminurie eine Vermehrung von 12,8% gegenüber dem Leerversuch zeigte.

Die von anderen Autoren gefundene Tatsache der Diuresehemmung durch Luminal konnte auch durch die im folgenden angegebenen Versuche bestätigt werden. Von 3 an Herz und Nieren gesunden Personen mögen die genauen Protokolle wiedergegeben werden.

7. A. G. 27 Jahre. Tbc genus.

1. Normal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	120	1010
7	290	1002
7½	64	1010
8	120	1007
8½	112	1003
9	60	1012
9½	82	1010
10	40	1013
	888	

2. 0,2 g Luminal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	142	1012
7	98	1010
7½	44	1009
8	42	1008
8½	60	1011
9	64	1010
9½	46	1016
10	42	1015
	538	

Zeit	Menge	Sp. Gw.
12	132	1015
14	102	1017
16	90	1021
18	68	1024
	392	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1280 ccm
Retention: 220 ccm

Zeit	Menge	Sp. Gw.
12	122	1020
14	96	1021
16	74	1022
18	76	1020
	368	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 906 ccm
Retention: 594 ccm

8. H. J. 34 Jahre. Leukämie.

1. Normal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	72	1008
7	375	1002
7½	300	1001
8	390	1001
8½	84	1007
9	44	1020
9½	56	1020
10	40	1022
	1361	
12	70	1020
14	58	1024
16	62	1030
18	52	1032
	242	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1603 ccm
Überschuß: 103 ccm

2. 0,2 g Luminal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	200	1005
7	260	1002
7½	152	1002
8	48	1007
8½	50	1012
9	36	1017
9½	34	1022
10	38	1022
	818	
12	72	1029
14	52	1030
16	50	1032
18	46	1033
	220	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1038 ccm
Retention: 462 ccm

9. M. W. 61 Jahre. Pneumonie (abgelaufen).

1. Normal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	102	1005
7	220	1001
7½	218	1001
8	130	1002
8½	144	1002
9	60	1007
9½	62	1007
10	100	1009
	1036	

2. 0,2 g Luminal

Zeit	Menge	Sp. Gw.
6½	134	1004
7	88	1004
7½	80	1003
8	68	1003
8½	76	1002
9	68	1007
9½	42	1003
10	64	1006
	606	

Zeit	Menge	Sp. Gw.
12	184	1008
14	168	1010
16	134	1014
18	120	1017
	606	

Einfuhr 1500 ccm
Ausfuhr 1642 ccm
Überschuß: 142 ccm

Zeit	Menge	Sp. Gw.
12	160	1007
14	118	1011
16	122	1113
18	82	1019
	482	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1102 ccm
Retention: 398 ccm

Für weitere 9 gesunde Versuchspersonen folgen wiederum die Abweichungen in Prozenten gegenüber den Leerversuchen.

10.

Name	Nach 4 Std.	Nach 12 Std.
G. T. 35 Jahre	— 2,4 %	— 3,2 %
P. F. G. 32 „	— 19,9 %	— 17,1 %
L. I. 30 „	— 18,6 %	— 17,8 %
E. T. 40 „	— 3,5 %	— 12,9 %
M. L. 56 „	— 29,0 %	— 26,4 %
F. R. 40 „	— 14,6 %	— 21,8 %
F. Z. 32 „	— 9,7 %	— 4,2 %
R. K. 32 „	— 41,2 %	— 29,8 %
O. J. 25 „	— 40,5 %	— 37,0 %

Es ergab sich also in fast allen Fällen der Versuche an normalen Personen auf Darreichung eine verminderte Harnausscheidung, die nur in 2 Fällen nicht sehr ausgesprochen war.

Die Diurese Herzkranker wurde durch Luminal noch stärker herabgesetzt als durch Veronal. Ein Versuchsprotokoll sei angegeben, das besonders augenfällig ist.

11. W. H. 42 Jahre. Insuff. cordis. (Während der Versuche bestanden keine Ödeme. Bei der später vorgenommenen Autopsie fand sich eine weit vorgeschrittene Peri-, Myo- und Endocarditis.)

1. Normal

Zeit	Menge	Sp. Gw.
$6^1/_2$	40	1019
7	118	1009
$7^1/_2$	340	1001
8	294	1001
$8^1/_2$	136	1002
9	50	1006
$9^1/_2$	22	1018
10	26	1011
	1026	
12	92	1012
14	94	1016
16	92	1019
18	90	1021
	368	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 1394 ccm
Retention: 106 ccm

2. 0,2 g Luminal.

Zeit	Menge	Sp. Gw.
$6^1/_2$	46	1031
7	7	1022
$7^1/_2$	—	—
8	24	1017
$8^1/_2$	5	1020
9	—	—
$9^1/_2$	10	1025
10	14	1023
	106	
12	20	1025
14	28	1024
16	22	1024
18	26	1055
	96	

Einfuhr: 1500 ccm
Ausfuhr: 202 ccm
Retention: 1298 ccm

Prozentuale Abweichungen weiterer Versuche mit Luminal an Herzkranken. (2 davon mit leichten Ödemen.)

12·

Name und Diagnose	Nach 4 Std.	Nach 12 Std.
A. W. 54 J. Mitral und Aortenvitium, leichte Ödeme	— 43,7 %	— 38,6 %
A. V. 67 J. Myodegeneratio cordis, leichte Ödeme	— 61,0 %	— 53,6 %
K. S. 66 J. Insuff. cordis	— 43,4 %	— 65,8 %
J. H. 48 J. Myodegeneratio cordis . . .	— 14,5 %	— 19,8 %
W. A. 60 J. Angina pectoris	— 10,2 %	— 10,1 %

Eine weniger ausgesprochene Hemmung ergaben die Versuche mit Luminal an Nierenkranken, bei denen die zum Teil schon an sich herabgesetzte Wasserausscheidung nicht wesentlich beeinflußt wurde, in einem Fall sahen wir nach Luminal keine Änderung im Vergleich zum Leerversuch.

Bei 5 Untersuchungen (alle ohne Ödeme) zeigte sich folgende Registrierung:

13.

Name	Abweichg. n. 4 Std.	Nach 12 Std.
W. St. 24 J. Restalbuminurie	— 40,7 %	— 10,7 %
H. B. 16 J. Chron. Nephritis	— 6,9 %	— 3,9 %
A. W. 38 J. Cystopyelitis	+ 1,2 %	+ 0,7 %
O. B. 34 J. Cystopyelitis	— 6,6 %	— 4,7 %
E. B. 19 J. Subac. Glomerulo-Nephritis	— 21,3 %	— 16,8 %

Ein weniger einheitliches, ja ziemlich kompliziertes Bild boten die Ergebnisse der Diureseversuche mit Chloralhydrat.

Es wurden insgesamt 38 Patienten untersucht. Dabei konnte folgendes festgestellt werden:

a) Bei Herz- und Nierengesunden:
9 von 23 Versuchspersonen zeigten keine veränderte Harnausscheidung nach Darreichung von Chloralhydrat, wobei Unterschiede der Urinmengen von ca. 20 ccm außer acht gelassen wurden. In 10 Fällen trat eine vermehrte Harnausscheidung ein; in einem Fall betrug die Abweichung zum Leerversuch sogar 72,3%. 4 Fälle zeigten eine Hemmung, im Höchstfalle 22,1%.

b) Bei den Herzkranken ergab sich folgende Situation:
Von 8 Versuchspersonen änderte eine ihre Urinmenge nicht. Bei dreien ergab sich eine Steigerung. In einem Fall setzte eine Harnflut ein, die die Harnmenge des Leerversuches um 102,5% überstieg. Das Minimum der Steigerung betrug 30,0% des Vergleichsversuches. 4 Patienten zeigten eine herabgesetzte Diurese, die im Maximum um 29,7% vermindert war.

c) Die Wasserausscheidung von 7 Nierenkranken wurde untersucht. 5 Fälle zeigten eine überschießende Urinmenge. (Maximum 35,7%.) 2 hemmten die Diurese, dabei wurde in einem Fall eine Verminderung der ausgeschiedenen Wassermenge um 44,5% registriert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit möchte ich wie *R. Hopmann* gleichfalls mit der von *Molitor* und *Pick* gefundenen Tatsache, daß es für das Wasserzentrum hemmende und enthemmende Faktoren gibt und daß die Schlafmittel nach ihren Angriffspunkten die Diurese teils hemmen, teils fördern, erklären. Mit dieser Theorie sind die Ergebnisse für Luminal und Veronal in Einklang zu bringen. Denn beide hemmen gemäß ihrem Angriffspunkt im Hirn-

stamm die Wasserausscheidung. Anders ist es dagegen mit dem Chloralhydrat. Man muß daher wohl nach den vorliegenden Ergebnissen zu dem Schluß kommen, daß das Chloralhydrat seine Hauptangriffspunkte zwar im Großhirn hat und durch dessen Lähmung das Wasserzentrum übererregt und dadurch eine vermehrte Diurese hervorruft. Außerdem ist bei diesen Chloralhydratversuchen noch zu erwägen, daß eine gewisse bei den einzelnen Versuchspersonen verschiedene individuelle Ansprechbarkeit auch des Zwischenhirns selbst eine maßgebende Rolle bei der Diuresebeeinflussung spielt.

Zusammenfassung.

Es wurde mit Hilfe des Volhardschen Wasserversuches an Gesunden, Herz- und Nierenkranken der Einfluß der Stammhypnotika Luminal und Veronal und der des Großhirnhypnotikum Chloralhydrat auf die Diurese untersucht. Es zeigte sich, daß Veronal und in verstärktem Maße Luminal sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Herz- und Nierenkranken fast immer eine Harnverminderung herbeiführten. Chloralhydrat dagegen zeigte bei Wasserstoffwechselgesunden in 9 Fällen keinen Einfluß. 10 Fälle ergaben eine Steigerung der Urinproduktion, 4 Fälle eine Verminderung. Bei Herz- und Nierenkranken blieb nur ein Fall unbeeinflußt. Achtmal wurde eine Harnvermehrung und sechsmal eine Verminderung registriert.

Für die Praxis ergibt sich also im wesentlichen eine Indifferenz des Chloralhydrats für den Wasserstoffwechsel. Auch Veronal dürfte im großen ganzen wenig Einfluß haben, dagegen Luminal zumal bei sehr protrahiertem Gebrauch (z. B. bei Krampfkranken) doch zu einer gewissen Vorsicht mahnen.

Literaturangabe.

Bahn, C., Iserbeck u. Lindemann, Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. 71, S. 156. 1929.

Bonsmann, M. R., Arch. f. exp. Path. 156, S. 160. 1930.

Buschke, Arch. f. exp. Path. 136, S. 43. 1928.

Drasche, Wiener Med. Wochenschrift 1870.

Ehrismann, Arch. f. exp. Path. 136, S. 113. 1928.

Epstein, E. Z., Arch. f. exp. Path. 142, S. 214. 1929.

Fee, A. R., Journal of pharm. and exp. therap. 34, S. 303. 1928.

Frey, E., Arch. f. Physol. 120, S. 66. 1907.

Frey, W. und Kumpieß, Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. 2, S., 65. 1913.

Ginsberg, Arch. f. exp. Path. 69, S. 381. 1912.

Glans, Schweizer Med. Wochenschrift 1920, S. 841.

Hoff u. Werner, Arch. f. exp. Path. 125, S. 140. 1927.

Hopmann, R., Zeitschrift f. klin. Med. 107, S. 582. 1928.

v. Hueber, Münchener Med. Wochenschrift 1919, S. 1090.

Keeser, E. u. I., Arch. f. exp. Path. 127, S. 230. 1928.

Kleist, Therapie d. Gegenwart 1904, S. 354.

Kugel, Arch. f. exp. Path. 142, S. 166, 182. 1929.

Mehes u. Molitor, Arch. f. exp. Path. 127, S. 319. 1928.

Meyer, H., u. Gottlieb, R., Lehrbuch d. exp. Pharmakologie, 4. Aufl. 1920

Molitor u. Pick, Arch. f. exp. Path. 107, S. 180, 185. 1925.

— Biochem. Zeitschrift 186, S. 130. 1927.

v. Schröder, Arch. f. exp. Path. 24, S. 85. 1888.

Volhard u. Fahr, Die Brightsche Nierenkrankheit 1914.

Lebenslauf.

Am 22. November 1908 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Wilhelm Hinneberg und seiner Frau Elisabeth geb. Jörn zu Neukalen in Mecklenburg geboren. Nach vierjährigem Besuch der Stadtschule in Neukalen kam ich Michaelis 1919 in die Quinta der Großen Stadtschule (Gymnasium) in Rostock. An dieser Anstalt bestand ich Michaelis 1927 die Reifeprüfung, um im Winter 1927 an der Universität Rostock Medizin zu studieren. Nach bestandenem Physikum studierte ich ein Semester in Marburg, den Rest in Rostock. Hier bestand ich am 24. Mai 1933 das medizinische Staatsexamen. Vom 24. Mai bis zum 1. Juli 1933 war ich Medizinalpraktikant an der Universitätshautklinik in Rostock, seitdem an dem der R.f.A. gehörigen, klinisch geleiteten Sanatorium Taubertal in Bad Mergentheim.